

Viceministerio de Prestaciones y Aseguramiento en Salud

Hospital Nacional Arzobispo Loayza

"Decenio de la Igualdad de Oportunidades para Mujeres y Hombres"
"Año del Bicentenario del Perú: 200 años de Independencia"

HOSPITAL NACIONAL ARZOBISPO LOAYZA



SERVICIO DE INMUNOREUMATOLOGIA

"GUIA DE PRACTICA CLINICA PARA DIAGNOSTICO Y TRATAMIENTO DE VASCULITIS ASOCIADA A ANCA"

2021



MINISTERIO DE SALUD
HOSPITAL NACIONAL "ARZOBISPO LOAYZA"
Dra. Irene Martínez Sihues
Jefa del Servicio de Inmunoreumatología

INDICE






MINISTERIO DE SALUD
DEPARTAMENTO DE ESPECIALIDADES MÉDICAS
V°B°


MINISTERIO DE SALUD
HOSPITAL NACIONAL "ARZOBISPO LOAYZA"
Dra. Irene Martínez Sihue

GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA PARA DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE VASCULITIS ASOCIADA A ANCA

I. FINALIDAD.

La finalidad de esta guía es establecer un referente para orientar la toma de decisiones clínicas basadas en recomendaciones sustentadas en la mejor evidencia disponible con la intención de estandarizar las acciones para la mejora en la efectividad, seguridad y calidad de la atención médica, contribuyendo de esta manera al bienestar de los pacientes y a comunidad, que constituye el objetivo central y la razón de ser de los servicios de salud.

1.1 Constituirse en instrumento útil para todos los profesionales implicados en la asistencia a personas con Vasculitis sea cual sea su nivel asistencial.

1.2 Considerar las perspectivas de las personas con Vasculitis y de sus cuidadores.

1.3 Fundamentarse en los principios de la Medicina Basada en la Evidencia y en la metodología de consenso de expertos.

1.4 Intervención con eficacia, eficiencia y alto grado de costo-efectividad.

II. OBJETIVO.

Evaluar las opciones de tratamiento farmacológico con mayor eficacia y seguridad para lograr la remisión de la enfermedad, evitar las recaídas así como él manejo de casos refractarios

III. ÁMBITO DE APLICACIÓN.

3.1. Población Diana:

Todos los pacientes con Vasculitis asociada a ANCA que son atendidos en el hospital.

3.2. Niveles asistenciales



MINISTERIO DE SALUD
HOSPITAL NACIONAL "ARZOBISPO LOAYZA"
Dra. Irene Martínez Sihues
Jefa del Servicio de Inmunoreumatología

La guía cubrirá la asistencia que los profesionales de atención especializada proporcionan a los individuos con Vasculitis asociada a ANCA.

3.3. Proceso asistencial

Esta guía se centra en conceptos clave que afectan a la atención de personas con Vasculitis asociada a ANCA y aborda cuestiones relacionadas con el diagnóstico, con la evaluación estandarizada de la situación de la enfermedad, con el tratamiento (específico y sintomático, farmacológico y no farmacológico y de la comorbilidad), con la prevención de complicaciones, con el seguimiento clínico de los pacientes y con aspectos educacionales.

3.4. Usuarios a los que va dirigida esta GPC

Esta GPC está dirigida a profesionales de la salud encargados de la atención a personas con Vasculitis asociada a ANCA, toma de decisiones para atender a estas personas (por parte de reumatólogos y especialistas potencialmente implicados así como médicos de familia y personal de enfermería especializado).

IV. PROCESO A ESTANDARIZAR DE: VASCULITIS ASOCIADA A ANCA

4.1 NOMBRE: Vasculitis Asociada a anca

4.2 CÓDIGO: CIE 10: M31.3 Granulomatosis con poliangeitis.

M31.7 Poliangeítis Microscopica.

M30.1 Granulomatosis Eosinofilica con Poliangeítis

(CHURG STRAUSS)

V. CONSIDERACIONES GENERALES.

5.1. DEFINICION-VASCULITIS ASOCIADA A ANCA (VAA):

Existen 3 enfermedades consideradas vasculitis asociada a ANCA:



MINISTERIO DE SALUD
HOSPITAL NACIONAL "ARZOBISPO LOAYZA"
Dra. Irene Martínez Sihues
Jefa del Servicio de Inmunoreumatología
C.M.P. R.N.E. 15963

Granulomatosis con Poliangeitis (GPA antes llamada enfermedad de Wegener), Poliangeitis microscópica (PAM) y la granulomatosis eosinofílica con poliangeitis, (GEPA, antes llamada enfermedad de Churg Strauss), que afectan vasos pequeños, por su asociación con los anticuerpos anticitoplasma del neutrófilo (ANCA), son llamadas Vasculitis ANCA positivas.

5.2 ASPECTOS EPIDEMIOLOGICOS:

Las Vasculitis asociada a ANCA, (VAA) son enfermedades poco frecuentes, con una incidencia anual de 13 a 20 casos por millón de habitantes. La frecuencia se incrementa con la edad, siendo máxima en el grupo de 65-75 años. Dentro de las VAA, la GPA y la PAM, son las formas más frecuentes. La distribución por sexo, muestra ligero incremento en varones, a excepción de GEPA, que es más frecuente en mujeres. La tasa de supervivencia a los 5 años de GPA, es de 74-91%, PAM 45-76% y GEPA es de 60-97%. La mortalidad de los pacientes con VAA es 2.7 veces mayor que la población general.

5.3 ETIOLOGIA:

Desconocida, existen factores predisponentes como se indica en el siguiente cuadro, la investigación sobre su patogenia se centra en el papel de los ANCA, la presencia de estos auto-anticuerpos implica:

- ✓ Pérdida de tolerancia (falta de respuesta a un antígeno inducida por exposición anterior a ese antígeno)
- ✓ Déficits de regulación y participación de linfocitos T y B en su producción.

5.4 FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS

- ✓ Infecciosos: S. Aureus
- ✓ Genéticos: Genes HLA, CD226, PTPN22, IL10, CTAL4
- ✓ Ambientales: Sílice
- ✓ Drogas: Penicilinas, sulfonamidas, tiazidas, alopurinol, quinolonas, propiltiouracilo

- ✓ **Exposición al sílice:**

Exposición al polvo de sílice se asocia con enfermedades autoinmunes: 22 a 46%, estudios in vitro han demostrado que la sílice puede inducir apoptosis de linfocitos con un aumento de Fas (CD95, también conocido como factor



MINISTERIO DE SALUD
HOSPITAL NACIONAL "ARZOBISPO LOAYZA"
Dra. Irene Martínez Sihues
Jefe del Servicio de Inmunoreumatología
R.N.E. 15963

de necrosis tumoral receptor), activar macrófagos alveolares, estimular los linfocitos, atraer neutrófilos, e inducir la inflamación y la activación de los fibroblastos.

✓ **Infecciones:**

Condición clínica que determina liberación de citoquinas y activación celular, pudiendo gatillar los primeros eventos de una vasculitis. Los pacientes con vasculitis activa presentan niveles elevados de factor de necrosis tumoral alfa (TNFα) y sobreexpresión de antígenos de ANCA en la superficie de los neutrófilos, permitiendo la interacción con los ANCA circulantes. Tambiénse ha asociado a la presencia de S. aureus, los productos derivados de S. aureus (superantígenos y peptidoglicanos) estimulan las células presentadoras de antígenos (APC) para producir IL-23, que induce la proliferación de las células TH17. Las células TH17 secreta IL-17 que activa los macrófagos, a su vez, esta produce citocinas proinflamatorias (IL-1β y TNF), que resulta en la activación de los neutrófilos. PR3 producido por neutrófilos es procesado por APC, seguido de la presentación a las células Th. Estas células proporcionan ayuda a las células B para la producción de PR3-ANCA, que interactúan con PR3 en la superficie de los neutrófilos que están rodando por el endotelio. Estos neutrófilos vuelven firmemente adhesivos y producen redes que causan vasculitis necrotizante. Las células TH también se diferencian en células que interactúan con el endotelio y participan en la formación de granulomas, que resulta en vasculitis granulomatosa.

Drogas: Prevalencia por propiltiouracilo oscila entre el 4% y el 46%. La patogénesis no es clara, aunque se piensa que MPO podría sufrir cambios estructurales tras la interacción con propiltiouracilo por tanto se puede transformar en metabolitos citotóxicos que estimulan a las células T para activar la producción de células B para producir ANCAs. Los fármacos como la sulfasalazina induce la apoptosis de neutrófilos, que puede promover la producción de autoanticuerpos mediante el aumento de la expresión anca en la superficie de neutrófilos.

5.4.1 MEDIO AMBIENTE

Las enfermedades autoinmunes están sustentadas por una carga genética que predispone a su desarrollo; sin embargo las infecciones, la energía solar y algunos medicamentos pueden ser el gatillo.



HOSPITAL NACIONAL "ARZOBISPO LOAYZA"
Dra. Irene Martínez Sihues
Jefa del Servicio de Inmunoreumatología

5.4.2 ESTILOS DE VIDA

Paciente con enfermedad sistémica autoinmune debe de evitar el consumo de alcohol y tabaco.

Por el uso de corticoides a altas dosis y periodos largos, pacientes deben ser evaluados por nutrición, medicina física y rehabilitación; que aseguren un soporte dietético adecuado y cuidados corporales.

5.4.3 FACTORES HEREDITARIOS

- ✓ Genes HLA localizados porción corta cromosoma 16
- ✓ Heckmann et al: Encontraron que el HLA-DPB1 * 0401 confirieron alelos con aumento del riesgo Granulomatosis de Wegener en una población alemana.
- ✓ Estudio de los Países Bajos sugirió que el HLA-DR4 y HLA-DR13 están asociados con Wegener. Además, HLA-DRB4 podría ser un factor de riesgo genético para Churg Straus.
- ✓ Estudio de una población japonesa encontró HLA-DRB1 * 0901 está asociado con Poliangeitis microscópica. Los genes que codifican el antígeno

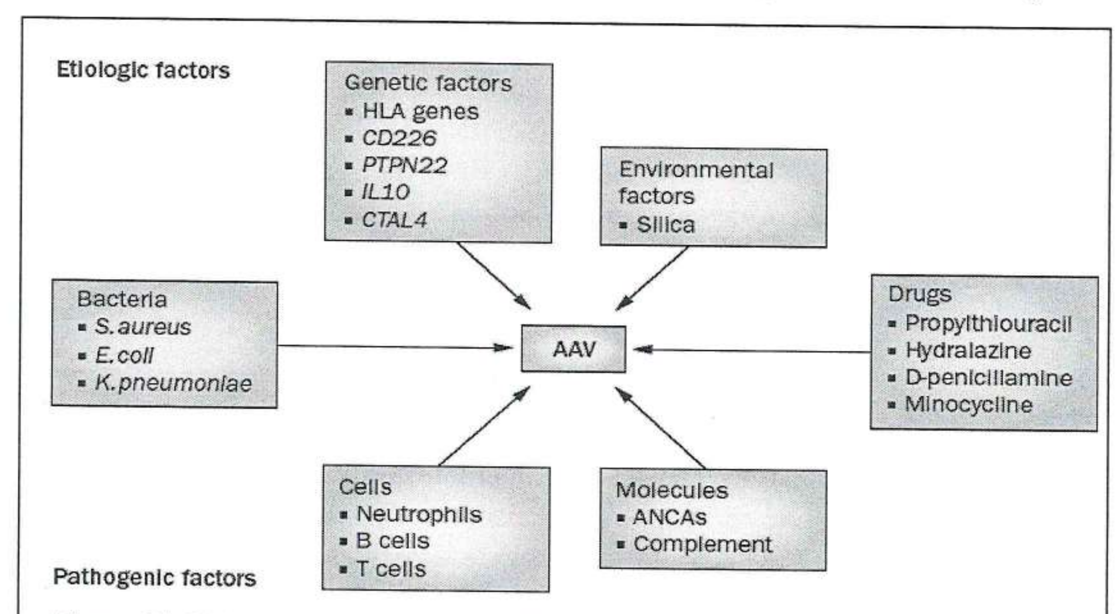


Figure 2 | Etiologic and pathogenic factors in AAV. Factors contributing to the etiology (blue) and pathogenesis (red) of AAV. Abbreviations: AAV, ANCA-associated vasculitides; ANCA, antineutrophil cytoplasmic antibody; CD, cluster of differentiation; *CTLA4*, cytotoxic T-lymphocyte antigen 4 gene; *E. coli*, *Escherichia coli*; IL, interleukin; *K. pneumoniae*, *Klebsiella pneumoniae*; *PTPN22*, protein tyrosine phosphatase, non-receptor type 22 gene; *S. aureus*, *Staphylococcus aureus*.



HOSPITAL NACIONAL "ARZOBISPO LOAYZA"
Dra. Irene Martinez Sihues
Servicio de Inmunoreumatología

CD226, proteína PTPN22 y la interleucina 10 también podría contribuir a vasculitis asociadas a anca.

5.5 FISIOPATOLOGIA:

Vía innata y adaptativa participan en la patogénesis de las vasculitis. Los neutrófilos y el sistema del complemento (en particular, la vía alternativa) tienen un papel importante en la fase efectora de la respuesta inmune. Con respecto al sistema inmune adaptativo, las células T efectoras y la producción ANCA por células B están implicadas en la patogénesis de la enfermedad. Los neutrófilos son estimulados por citoquinas, lo que resulta en la expresión de antígenos de ANCA en la superficie de la célula. Los neutrófilos se adhieren al endotelio y los ANCAs interactúan con sus antígenos, lo que resulta en la activación de neutrófilos. neutrófilos ANCA-activados no solo liberan factores que pueden dañar directamente el endotelio, sino también activan la vía alternativa del complemento con la generación quimiotáctica de C5a. C5a y los neutrófilos C5aR pueden componer un lazo de amplificación para la activación de neutrófilos mediada por ANCA, que finalmente culminaran en inflamación necrotizante grave de la pared del vaso como se observa en las vasculitis anca positivo.

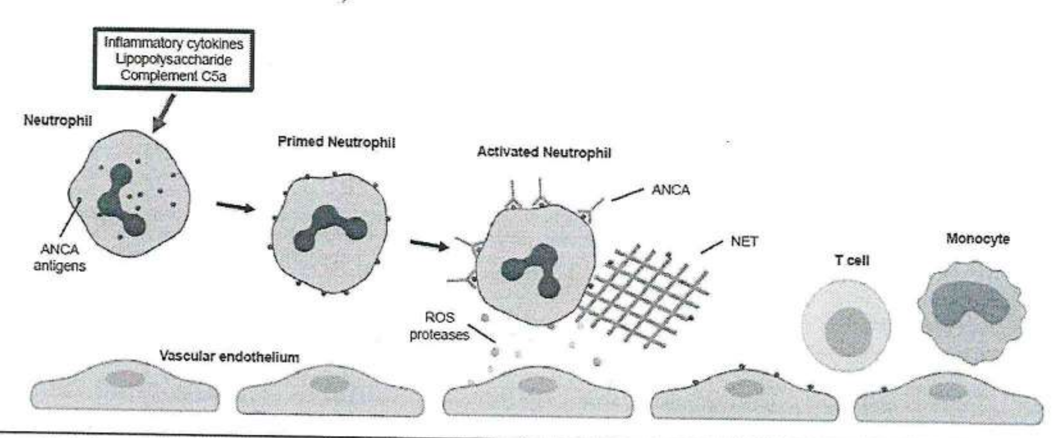


Figure 1. Pathogenesis of antineutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-associated vasculitis. ANCA autoantigens (proteinase 3 [PR3] and myeloperoxidase [MPO]) are normally sequestered in the primary granules of neutrophils. Infection or other environmental stimuli result in neutrophil priming, with movement of PR3 and MPO to the cell surface. Binding of ANCA to these autoantigens results in activation of neutrophils, which adhere to vascular endothelium. Neutrophil degranulation leads to the release of reactive oxygen species (ROS), proteases, and neutrophil extracellular traps (NETs), damaging the endothelium. Chemokines and tissue deposition of PR3 and MPO result in the recruitment of autoreactive T cells and monocytes augmenting tissue injury. Drawings created with BioRender.



HOSPITAL NACIONAL "ARZOBISPO LOAYZA"
Dra. Irene Martínez Sihues
Servicio de Inmunoreumatología

VI. MANIFESTACIONES CLÍNICAS:

Las VAA son un grupo de enfermedades a menudo graves, pero con evolución clínica muy variable, que pueden tener un curso insidioso o fulminante. Aunque existen diferencias entre ellas, todas comparten una serie de manifestaciones clínicas, como fiebre, artromialgias, síntomas neurológicos, alteraciones cutáneas y en el sedimento urinario.

6.1. GRANULOMATOSIS CON POLIANGEITIS:

Es una enfermedad caracterizada por lesiones inflamatorias granulomatosas necrotizante que afecta principalmente a vasos de pequeño calibre, causando necrosis de las vías respiratorias superiores e inferiores a menudo asociadas a glomerulonefritis pauci-inmune, focal segmentaria y necrosante.

La GPA puede afectar a cualquier órgano o sistema.

TRACTO RESPIRATORIO SUPERIOR: tenemos las siguientes manifestaciones clínicas:

Senos paranasales: Con frecuencia la sinusitis crónica es la manifestación inicial (50%), pero finalmente afecta el 80% de los enfermos con granulomatosis de Wegener.

Mucosa nasal: En casi 70% de los pacientes se observa inflamación crónica. la cual provoca secreción nasal purulenta crónica, epistaxis, ulceraciones de la mucosa y con menor frecuencia perforación del tabique nasal y rotura del cartílago del soporte de la nariz (deformidad en silla de montar).

Mucosa de la boca: La inflamación crónica puede dar lugar a ulceras bucales que unas veces son dolorosas y otras no.

Mucosa de la faringe: Inflamación crónica que en ocasiones provoca obstrucción del conducto auditivo y causa otitis superativa aguda u otitis media serosa crónica.

Mucosa de la laringe y tráquea: Inflamación crónica que a veces ocasiona estenosis subglótica y en casos graves puede ocasionar estridor e insuficiencia respiratoria.

TRACTO RESPIRATORIO INFERIOR:



MINISTERIO DE SALUD
HOSPITAL NACIONAL "ARZOBISPO LOAYZA"
Dra. Irene Martínez Sihues
Jefa del Servicio de Inmunoreumatología
C.M.P. R.N.E. 15963

En el 60-80% de los casos aparece afectación pulmonar. Puede cursar con tos, disnea, dolor pleurítico o hemoptisis, aunque en ocasiones es asintomática.

Los hallazgos radiológicos más frecuentes son los infiltrados pulmonares y los nódulos a menudo múltiples y cavitados.

Existe afección ocular en un 30-60%, en forma de escleritis o epiescleritis, queratitis, pseudotumor orbitario con proptosis o neuritis óptica. La afección renal que se observa en el 60-80% de los casos, cursa con Glomerulonefritis rápidamente progresiva. La afectación del sistema nervioso periférico, más frecuente es la mononeuritis múltiple, siendo la polineuropatía distal simétrica menos frecuente. En el 10 % de los pacientes se afecta el sistema nervioso central, con la consiguiente gravedad, especialmente, cuando hay vasculitis cerebral.

6.1. POLIANGEITIS MICROSCOPICA:

Las manifestaciones clínicas más frecuentes son glomerulonefritis (80- 100%), que suelen ser rápidamente progresivas, síntomas constitucionales y fiebre (50-80%); afectación pulmonar en forma de hemorragia alveolar o infiltrados pulmonares (50%); purpura (40-60%) y afectación del sistema nervioso periférico en forma de mononeuritis múltiple (30-60%).

6.2. GRANULOMATOSIS EOSINOFILICA CON POLIANGEITIS: GEPA

En el curso clínico de esta enfermedad alérgica se distinguen una fase prodrómica (asma o rinitis alérgica), una segunda fase de eosinofilia sanguínea o tisular y una tercera fase de vasculitis.

Los síntomas típicos de un paciente con GEPA son: Asma generalmente corticodependiente (90% de los casos), afectación de la vía aérea superior, en forma de pólipos nasales o rinitis alérgica e infiltrados pulmonares (lobares intersticiales o nodulares) que se encuentran en más de la mitad de los pacientes a igual que la afectación cutánea. Se produce neuropatía periférica en el 65 % de los casos, siendo más frecuente que en las otras formas de VAA. En la tercera parte de los casos puede haber afectación cardíaca en forma de miocarditis o pericarditis, siendo una de las formas más graves de la GEPA. A veces se altera el tránsito intestinal con mayor frecuencia que el resto de las



MINISTERIO DE SALUD
HOSPITAL NACIONAL "ARZOBISPO LOAYZA"
Dra. Irene Martínez Sihues
Jefa del Servicio de Inmunoreumatología
R.N.E. 15963

VAA. Los nervios craneales así como el SNC puede verse afectado pero con menor frecuencia. La afectación renal en forma de glomerulonefritis o nefritis intersticial en menos frecuente y con mejor pronóstico que las otras VAA.

VII DIAGNÓSTICO:

El diagnóstico de un determinado tipo de vasculitis es un proceso complejo en el que se deben tener en cuenta características clínicas, demográficas, datos analíticos y hallazgos histopatológicos y/o datos de imagen.

7.1 CRITERIO DE DIAGNOSTICO

Granulomatosis con Poliangeítis (de Wegener)

1. Inflamación nasal u oral. Desarrollo de úlceras orales dolorosas o no, o emisión hemorrágica o purulenta nasal.
2. Rx tórax anormal. Presencia de nódulos, infiltrados fijos o cavidades.
3. Sedimento urinario anormal. Microhematuria (más de 5 hematíes por campo) o presencia de hematíes en el sedimento urinario.
4. Inflamación granulomatosa en biopsia. Cambios histológicos que muestran inflamación granulomatosa dentro de la pared de una arteria o en el área peri o extra vascular (arteria o arteriola). Decimos que un paciente tiene Granulomatosis de Wegener si al menos 2 de estos 4 criterios están presentes.

Poliangeítis Microscopica

En el consenso de Chapel Hill se definió a la PM, como una vasculitis Necrotizante con escasos depósitos autoinmunes (o sin ellos) que afecta Vaso de pequeño calibre (capilares, vénulas o arteriolas),
Es muy común la presencia de glomerulonefritis necrotizante. Asimismo, se observa a menudo capilaritis pulmonar.

Estados de enfermedad: La vasculitis puede estar en diferentes estados durante su evolución.

Enfermedad grave: vasculitis con manifestaciones que amenazan la vida o los órganos (p. Ej., Hemorragia alveolar, glomerulonefritis rápidamente progresiva)



MINISTERIO DE SALUD
HOSPITAL NACIONAL "ARZOBISPO LOAYZA"
Dra. Irene Martínez Sihues
Jefa del Servicio de Inmunoreumatología

Enfermedad no grave: vasculitis sin manifestaciones que pongan en peligro la vida o los órganos (p. Ej., Sinusitis)

Enfermedad activa: signos y / o síntomas clínicos nuevos, persistentes o que empeoran atribuidos a GPA / MPA y no relacionados con daños previos

Remisión: ausencia de signos o síntomas clínicos atribuidos a GPA / MPA, dentro o fuera de la terapia inmunosupresora

Refractaria: enfermedad activa persistente a pesar de un curso apropiado de terapia inmunosupresora.

Poliangeitis Granulomatosa con eosinofilica (Vasculitis Churg-Strauss)

1. Asma. Historia de estornudos o crepitantes agudos difusos en la espiración
2. Eosinofilia. Eosinofilia mayor del 10% en el recuento diferencial de células blancas de la sangre
3. Mono o Polineuropatía. Desarrollo de mono o polineuropatía o mononeuropatía múltiple (distribución guante/calcetin) atribuible a vasculitis sistémica.
4. Infiltrados pulmonares. Infiltrados pulmonares migratorios o transitorios en Rx (no incluyendo infiltrados fijos) atribuibles a vasculitis sistémica.
5. Anormalidad de senos paranasales. Historia de dolor paranasal agudo o crónico o hipersensibilidad al tacto u opacificación radiológica de senos paranasales.
6. Eosinofilia extravascular. Biopsia incluyendo arterias, arteriolas o venulas que muestran acumulación de eosinófilos en áreas extravasculares.

Se requieren 4 o más de estos 6 criterios para decir que un paciente tiene un Síndrome de Churg-Strauss.

7.2 DIAGNOSTICO DIFERENCIAL

Infecciones: virales (VHB,VHC,VIH, Virus Herpes Simple) Enfermedades Infecciosas (micobacterias, hongos, actinomicosis). Endocarditis infecciosa, aneurisma micótico, endocarditis trombótica no Bacteriana. Síndrome linfoproliferativo. Síndrome de Good Pasture.
Estados de hipercoagubilidad (Purpura trombocitopenica trombótica y Síndrome antifosfolípido).

MINISTERIO DE SALUD HOSPITAL NACIONAL "ARZOBISPO LOAYZA" DEPARTAMENTO DE ESPECIALIDADES MÉDICAS VºBº

MINISTERIO DE SALUD
HOSPITAL NACIONAL "ARZOBISPO LOAYZA"
Dra. Irene Martinez Sihues
Jefa del Servicio de Inmunoreumatología
R.N.E. 15963

Autoinmune: Lupus eritematoso Sistémico.
Displasia fibromuscular.
Neoplasias del tracto respiratorio superior/inferior.
Drogas: Abuso de Cocaína (lesiones de la línea media y basal)

7.3 EXÁMENES AUXILIARES:

7.3.1 Patología clínica

- HEMATOLÓGICOS: Hemograma completo, VSG, PCR, Tiempo Parcial de Tromboplastina, tiempo protrombina. Inmunoglobulina Ig E en sangre.
- Eosinófilos en esputo y orina.
- BIOQUIMICO: TGO/TGP, FA, DHL, Perfil lipídico, Glucosa, depuración de creatinina, BUN, urea, creatinina, electrolitos.
- AUTOINMUNE: Proteinograma electroforético, factor reumatoide, anticuerpo antineutrófilo citoplasmático (ANCA), MPO-PR3, ANA, complemento: C3, C4, anticoagulante lúpico, anticuerpos anticardiolipina Ig G, Ig M, anti b2 microglobulina, crioglobulinas.
- SEROLÓGICOS: VIH, Hepatitis B y C, VDRL.

EXAMEN DE ORINA: Orina completa con morfología eritrocitaria, Proteinuria 24 horas.

DESFOCALIZACIÓN: Parasitológico seriado, P.P.D., BK esputo, Quantiferon, PCR para SARS Cov -2 ó antigénica.

7.3.2 De Imágenes

- Radiografía de tórax PA y Lateral
- Rx de senos paranasales.
- Pruebas de función respiratoria con DLCO.
- Ecografía abdominal y renal.
- Ecocardiograma-Electrocardiograma.
- Electromiografía.
- Densitometría ósea.
- Tomografía Axial Computarizada de alta resolución.
- Resonancia Magnética.



MINISTERIO DE SALUD
HOSPITAL NACIONAL "ARZOBISPO LOAYZA"
Dra. Irene Martínez Sihues
Jefa del Servicio de Inmunoreumatología
C.M.P. 30395 R.N.E 15963

7.3.3 De exámenes especializados complementarios

- Evaluación por ORL y audiometría.
- Evaluación por Oftalmología (fondo de ojo)
- Evaluación por Neumología.

- **Datos anatomopatológicos**:

  De acuerdo con las recomendaciones EULAR, se debe obtener una biopsia para confirmar el diagnóstico. Sin embargo en algunos pacientes, la gravedad de la situación o la imposibilidad de obtener la muestra, hacen necesario iniciar el tratamiento con urgencia, aun cuando no se disponga la confirmación histológica. Hay que tener en cuenta que la biopsias cutáneas son más fáciles de realizar y suele revelar Vasculitis leucocitoclastica, sin deposito o con escasos depósito de complemento e inmunoglobulinas en la inmunofluorescencia. La biopsia de la mucosa nasal o sinusal tiene baja sensibilidad (menos del 40%), ya que en la mayoría de los casos, solo revela cambios inflamatorios inespecíficos. La biopsia pulmonar abierta o por toracoscopia tiene gran sensibilidad y suele revelar inflamación granulomatosa o necrosis, en el 90% de los casos. La biopsia renal es a menudo más orientadoras hacia el diagnóstico de GPA o de PAM. Los pacientes con GPA presentan granulomas a diferencia de los pacientes con PAM, la arteritis también es un hallazgo ocasional. La afección glomerular suele acompañarse de infiltrados mononucleares túbulo-intersticiales.

VIII. MANEJO SEGÚN NIVEL DE COMPLEJIDAD Y CAPACIDAD RESOLUTIVA

8.1 MEDIDAS GENERALES Y PREVENTIVAS

a) Relación médico-paciente adecuada y continua.

b) Información y educación al paciente y la familia.

c) Evaluaciones clínicas periódicas.



MINISTERIO DE SALUD
HOSPITAL NACIONAL "ARZOBISPO LOAYZA"
Dra. Irene Martinez Sihues
Jefa del Servicio de Inmunoreumatología
C.M.P. 30395 R.N.E. 15963

d) Medidas de apoyo psicológico y social.

e) Control de infecciones.

f) Control de Factores de riesgo Cardiovasculares.

g) Considerar vacunaciones necesarias.

h) Planificación familiar.

i) Evitar uso de contraceptivos que contengan altas dosis de estrógenos.

j) Foto protección.

k) Cuidados en la Gestación (Embarazo de Alto Riesgo)

l) Control de otras Comorbilidades.

8.2 TERAPEUTICA:

En caso estricto que un fármaco que recomienda en la guía no se encuentre aprobado en PNUME solo será prescrito previa solicitud y autorización del Comité Farmacoterapéutico HNAL acorde a lo establecido en R.D. Nº 034-HNAL/D-2020 "Directiva para la Autorización y Uso de Medicamentos no considerados en el Petitorio Nacional Único de Medicamentos (PNUME)" del HNAL, realizando una evaluación caso por caso.

8.2.1 INDUCCIÓN A LA REMISIÓN

Enfermedad sistémica temprana: Metrotexate: 15-25 mg/semanales, Asociando ácido fólico + corticoides (grado B, nivel 1B)

Enfermedad generalizada:

- Se recomienda que Ciclofosfamida oral (1.5-2mgr/kg/día durante 3-6 meses o Ciclofosfamida EV (0.6-0.75 gr/m2 SC cada 3-4 semanas) entre 6-9 meses (grado A nivel 1A).Valorar el esquema de inicio en el grupo francés y la BSR British Society for Rheumatology emplea CFA ajustada a la superficie corporal a razón de 0.6gr/m2 con administración de 3 pulsos quincenales y posteriormente mensuales y/o cada 3 semanas.[51.52]



MINISTERIO DE SALUD
HOSPITAL NACIONAL "ARZOBISPO LOAYZA"
Dra. Irene Martínez Sihues
Jefa del Servicio de Inmunoreumatología
C.M.P. 30395 R.N.E. 15963

- Se recomienda que Rituximab 375mg/m Semana x 4 como tratamiento inicial alternativo en pacientes con enfermedad severa o cuando haya contraindicación para uso de ciclofosfamida (1B)
- Se sugiere interrumpir ciclofosfamida después de 3 meses de terapia en pacientes que serán dependiente de diálisis y en quienes no presentan manifestaciones extrarrenales de la enfermedad (2C).
- Tratamiento con glucorticoides concomitantes: Prednisona oral: 1mg/Kg/día durante 4-6 semanas y posterior disminución paulatina.
- Bolos de metilprednisolona: 7-15 mg/kgr con un máximo de 500-1000mg/día durante 3 dias.

Enfermedad grave:

- Se recomienda la adición de plasmaféresis en pacientes que requieren diálisis o con incremento rápido de creatinina en suero (1C)
- Se sugiere plasmaféresis para pacientes con hemorragia pulmonar difusa (2C)
- Se sugiere plasmaféresis para pacientes con síndrome de overlap: vasculitis anca positivo y glomerulonefritis anti Membrana Basal Glomerular (2D)

8.2.2 MANTENIMIENTO:

- Recomendamos terapia de mantenimiento en pacientes que han alcanzado remisión. (1B)
- Sugerimos continuar la terapia de mantenimiento durante al menos 18 meses en los pacientes que permanecen en remisión completa. (2D)

No recomendamos terapia de mantenimiento en los pacientes que son dependientes de diálisis y en quienes no hay manifestaciones extrarrenales de la enfermedad. (1C).

Regímenes terapéuticos Recomendados		
Agente	Vía	Dosis inicial
Ciclofosfamida [a]	IV	0.75 g/m^2 cada 3-4 semanas. Disminuir la dosis de inicio a 0.5 g/m^2 si la edad es mayor a 60 años o TFG es menor a 20ml/min por 1.73 m^2. Ajustar las siguientes dosis para lograr un recuento de leucocitos mayor a 3000/mmm^3



MINISTERIO DE SALUD
HOSPITAL NACIONAL "ARZOBISPO LOAYZA"
Dra. Irene Martínez Sihues
Jefa del Servicio de Inmunoreumatología
C.M.P. 30395 R.N.E. 15963

Ciclofosfamida [b]	VO	1.5-2 mg/Kg/día, reducir la dosis si la edad es mayor a 60 años o la TFG es menor a 20 ml/min por 1.73 m^2. Ajuste la dosis de diaria para mantener leucocitos mayor a 3000 mm^3.
Corticoides	IV	Pulso con metilprednisolona 500mg/día por 3 días
Corticoides	VO	Prednisona 1mg/kg por 4 semanas, no exceder de 60mg/día, disminuir la dosis en un periodo de 3-4 meses.
Rituximab [c]	IV	375mg/m^2 por 4 semanas.
Plasmaferesis [d]	IV	Remplazar 60 ml/Kg Vasculitis: 7 tratamientos en 14 días si hay hemorragia alveolar hasta que el sangrado se detenga en un periodo de 7 a 10 días. Vasculitis asociada con anticuerpos anti membrana glomerular. Diariamente por 14 días hasta que no sean detectables los anticuerpos.

a: Se da con pulsos y esteroides orales; alternativas de ciclofosfamida 15mg/kg 3 pulsos cada 2 semanas seguido de 15mg/kg cada 3 semanas hasta la remisión con reducción según la edad o TFG.

b: Lograr con esteroides en pulsos u orales

c: Lograr con esteroides en pulso u orales

d: Remplaza fluidos 5% con albúmina, adicionar 150-300 mml de plasma freso al final de cada sección si el paciente tiene hemorragia alveolar, reciente cirugía o biopsia renal.

- Recomendamos azatioprina: (grado A nivel 1B) 1-2 mg / kg / día por vía oral como terapia de mantenimiento al menos 1 año, tras alcanzar la remisión. Luego puede disminuirse 50mgrs cada 2- 3 meses, hasta dejar una dosis de mantenimiento de 50 mgrs, que puede mantenerse durante varios meses más antes de indicar su suspensión.
- Metrotexate: 20-25mg/semanales (grado A, nivel 1 B).
- Leflunomida: 20-30 mgr/día (grado B, nivel 1B)
- Sugerimos el MMF, hasta 1 g dos veces al día, para la terapia de mantenimiento en pacientes que son alérgicos o intolerantes a azatioprina.(2C)
- Sugerimos metotrexato (inicialmente 0,3 mg / kg / semana, máximo de 25 mg / semana) como tratamiento de mantenimiento en pacientes que no





toleran la azatioprina o MMF, pero no si FG es menor de 60 ml / min por 1,73m2. (1C)

- Recomendamos no utilizar etanercept como terapia adjunta (1A)
- Sugerimos trimetoprim-sulfametoxazol como un complemento de la terapia de mantenimiento en pacientes con la enfermedad del tracto respiratorio superior. (2B)

8.2.3 TRATAMIENTO DE LAS RECAIDAS:

- Recomendamos el tratamiento de pacientes con severa recaída de vasculitis ANCA de acuerdo con las mismas directrices en cuanto a la terapia inicial de inducción. (1C)
- Inmunoglobulinas IV 2g/Kg distribuidas en 5 días.
- Rituximab IV
- Infliximab
- Micofenolato mofetil: 2gr/día, via oral.
- 15-deoxipergualina: 0.5 mg/kg/día, subcutánea (hasta 6 ciclos)
- Globulina antitimocito: 2,5 mg/kg/día durante 10 días (control recuento de leucocitos)

8.2.4 ENFERMEDAD REFRACTARIA

Según EULAR se define como aumento o ausencia de cambios en la actividad de la enfermedad tras 4 semanas de tratamiento estándar o falta de respuesta, definido como menor de 50% de reducción en la actividad de la enfermedad (BVAS/ BVASGW) tras 6 semanas de tratamiento.

- En pacientes refractarios a la terapia de inducción se recomienda cambiar ciclofosfamida(CFA) a rituximab (RTX) o de RTX a CFA. Cuando no se disponga de RTX se recomienda pasar de CFA EV a CFA vía oral.
- En pacientes refractarios a CFA o RTX se recomienda dar tratamiento con Micofenolato mofetil.
- La asociación de Inmunoglobulina EV podría ser una alternativa útil en pacientes con persistencia de baja actividad, con nivel de evidencia limitada.

8.2.5 MONITOREO:

- Se aconseja no cambiar la inmunosupresión sobre la base de los cambios en título de ANCA por sí solo. (2D)

  El pronóstico de vida va de un 42 a un 65% en pacientes con tratamiento.

MINISTERIO DE SALUD DEPARTAMENTO DE ESPECIALIDADES MÉDICAS Hospital Nacional "Arzobispo Loayza" VºBº



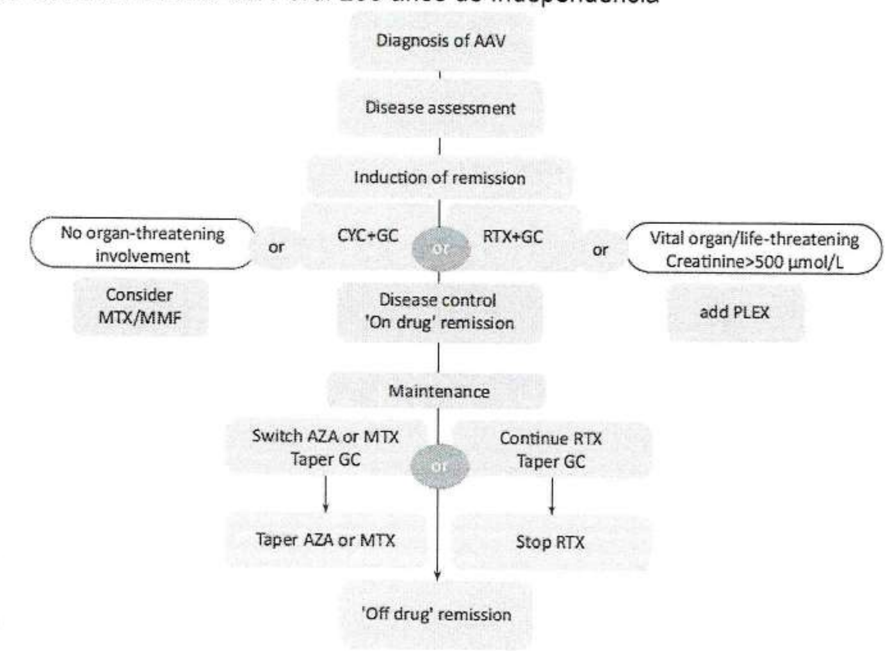


Fig 1. Algorithm for treating ANCA-associated vasculitis. AAV = antineutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-associated vasculitides; AZA = azathioprine; CYC = cyclophosphamide; GC = glucocorticoids; MMF = mycophenolate mofetil; MTX = methotrexate; PLEX = plasma exchange; RTX = rituximab. Reproduced with permission from Ntatsaki *et al.*[11]

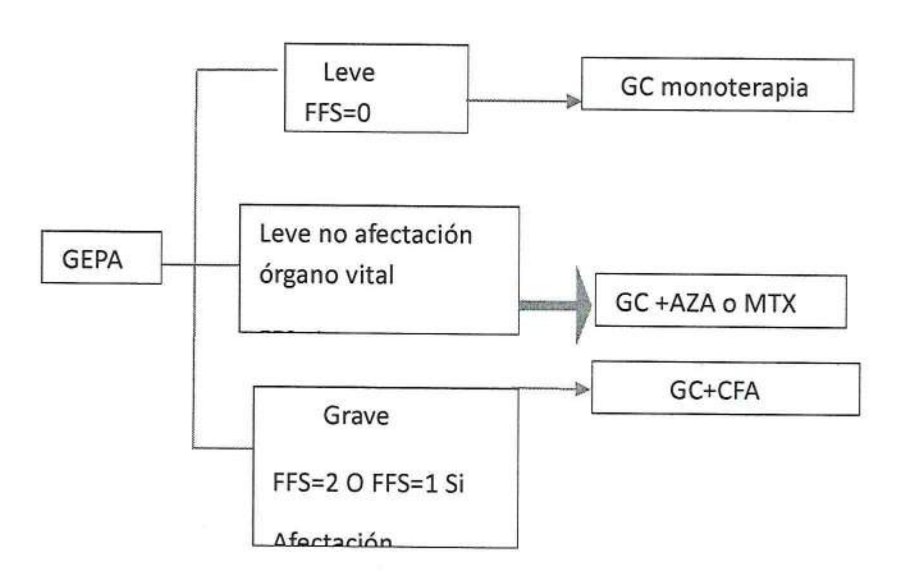
8.3 TRATAMIENTO DE LA GEPA:

El tratamiento de la GEPA no es muy diferente al de las otras VVA. Las formas no graves se controlan con glucocorticoides (GC) en monoterapia (generalmente con una reducción progresiva de 12-18 meses). Los pacientes graves (FFS de 2 y según algunos autores con FFS de 1 con afectación cardiaca y del SNC se necesitarán tratamientos más agresivos con combinación de GC y CFA.

En cuanto a las pautas de CFA se puede emplear tanto vía oral como EV, empleándose el mismo esquema para GPA Y PAM. Por lo general, tras completar tratamiento de inducción con GC y CFA se cambia a esquemas menos tóxicos, con descenso progresivo de GC y asociación de AZA o MTX que se mantienen entre 12-18 meses. En los pacientes con FFS de 1 se plantea tratamiento con GC y AZA o MTX. No hay muchas evidencias sobre rituximab (RTX) y las que hay se basan en estudios restrospectivos o recidivantes. Existe Mepolizumab (anticuerpo monoclonal anti IL-5) se ha usado en un ensayo clínico con pacientes con GEPA refractaria o recidivante y se demostró que aumenta significativamente la duración de la remisión, así como la proporción de pacientes que la alcanzan, permitiendo reducir la dosis de GC.



MINISTERIO DE SALUD
HOSPITAL NACIONAL "ARZOBISPO LOAYZA"
Dra. Irene Martínez Sihue
Jefa del Servicio de Inmunoreumatología



8.4 EFECTOS ADVERSOS DE LOS MEDICAMENTOS

8.4.1 Corticoides:

- Síndrome de Cushing
- Hiperglicemia
- Dislipidemia
- Osteoporosis inducida por glucocorticoides
- Cataratas
- Acné
- Necrosis avascular ósea
- Hipertricosis
- Estrías

8.4.2 Metrotexate

- Náuseas-vómitos
- Disconfort abdominal
- Cefalea
- Alopecia
- Malestar general
- Citopenias: plaquetopenia, leucopenia
- Elevación de transaminasas: TGO/TGP
- Hematuria, es raro



MINISTERIO DE SALUD
HOSPITAL NACIONAL "ARZOBISPO LOAYZA"
Dra. Irene Martínez Sihue
Jefa del Servicio de Inmunoreumatología

- Infecciones inclusive Herpes Zoster

8.4.3 Ciclofosfamida (CFM)

- Alopecia
- Cistitis hemorrágica
- Amenorrea
- Neoplasia cervical intraepitelial, neoplasias uroteliales y con fallo ovárico
- Infecciones, inclusive Herpes Zoster

8.4.4 Micofenolato Mofetil (MMP)

- Náuseas- vómitos
- Diarreas
- Infecciones, inclusive Herpes zoster.

8.4.5Terapia Biológica: Rituximab

- Infecciones, inclusive Herpes zoster
- Alergia
- Lupus like
- Enfermedades desmielinizantes
- Neoplasias
- Alteración de Pruebas hepáticas
- Dislipidemias
- Insuficiencia cardíaca

8.5. Signos de alarma

Convulsiones, distrés respiratorio, epistaxis, ceguera, hemorragia pulmonar, dolor abdominal aguda (suboclusión, oclusión, peritonitis).

8.6. Criterios de Alta

- Diagnóstico definido de Vasculitis
- No signos de alarma
- Paciente estable para manejo ambulatorio.

IX PRONÓSTICO

El pronóstico en estas vasculitis asociadas a ANCA, en caso de no recibir tratamiento, es instaurado a lo largo de los dos primeros años de evolución.
Supervivencia a 5 años pacientes tratados con CFA + PDN:



MINISTERIO DE SALUD
HOSPITAL NACIONAL "ARZOBISPO LOAYZA"
Dra. Irene Martínez Sihue
Jefa del Servicio de Inmunoreumatología

- 90-75% Granulomatosis con Poliangeitis.
- 70-50% Poliangeitis Microscopica.

Mortalidad a 5 años: 20-25%

- VL no controlada: 25%
- Infecciones: 50%

Recidivas: >80% WG ≥1 recidiva en 10 años

- ↑ANCA (ELISA)→recidiva 70-80% casos
- 30% pacientes con ↑ ANCA→no recidiva
- La morbilidad y secuelas permanentes derivadas de la enfermedad son muy frecuentes, afectando a más del 80 % de los pacientes.

9.1 Factores de mal pronóstico:

Indice five factor score (FFS)	
FFS 1996	**FFS 2009**
Afectación cardiaca	Insuficiencia cardiaca
Insuficiencia renal	Insuficiencia renal
Afectación gastrointestinal	Afectación gastrointestinal
Proteinuria mayor de 1gr	Edad mayor de 65 años
Afectación del SNC	Ausencia de clínica área de ORL

- FFS: Fue propuesto 1996 y modificado em el 2009 incluye cinco factores
- edad avanzada al diagnóstico (>65 años)
- insuficiencia renal, insuficiencia cardiaca, afectación gastrointestinal y ausencia de afectación ORL
- La puntuación va de 0 (si el paciente no presenta ningún factor).
- Factor 1 (si presenta 1 factor)
- Factor 2 (si presenta 2 o más factores)
- El FFS tiene valor pronóstico, siendo la mortalidad a los 5 años en pacientes con FFS=0 es 9%, FFS=1 es de 21% y FFS=2 es del 40%

X COMPLICACIONES:

Las complicaciones más frecuentes se deben más al tratamiento, sobre todo en la fase aguda:



MINISTERIO DE SALUD
HOSPITAL NACIONAL "ARZOBISPO LOAYZA"
Dra. Irene Martínez Sihue
Jefa del Servicio de Inmunoreumatología

- ✓ Sépticas graves secundarias
- ✓ Fracturas vertebrales
- ✓ Osteoporosis
- ✓ Diabetes mellitus

Si el paciente supera la fase aguda de la vasculitis puede llegar: Insuficiencia renal terminal, con necesidad de diálisis y trasplante, insuficiencia respiratoria, hipoacusia e incluso sordera completa bilateral, deformidad nasal, estenosis traqueal, perdida de la visión o alteraciones neurológicas.

XI CRITERIOS DE REFERENCIA Y CONTRAREFERENCIA:

Todo paciente con diagnóstico de Vasculitis Primaria o secundaria de origen autoinmune debe ser referido a un Servicio de Salud de Nivel III y IV. En este nivel debe monitorearse cada 8 a 12 semanas.

Cuando el paciente procede de provincia y fue referido por una institución del sistema de salud (MINSA, ES Salud); deberá contar con su contrarreferencia otorgándole un buen informe médico para ser asistido adecuadamente de acuerdo a las guías de diagnóstico y tratamiento.

XII FLUXOGRAMA.

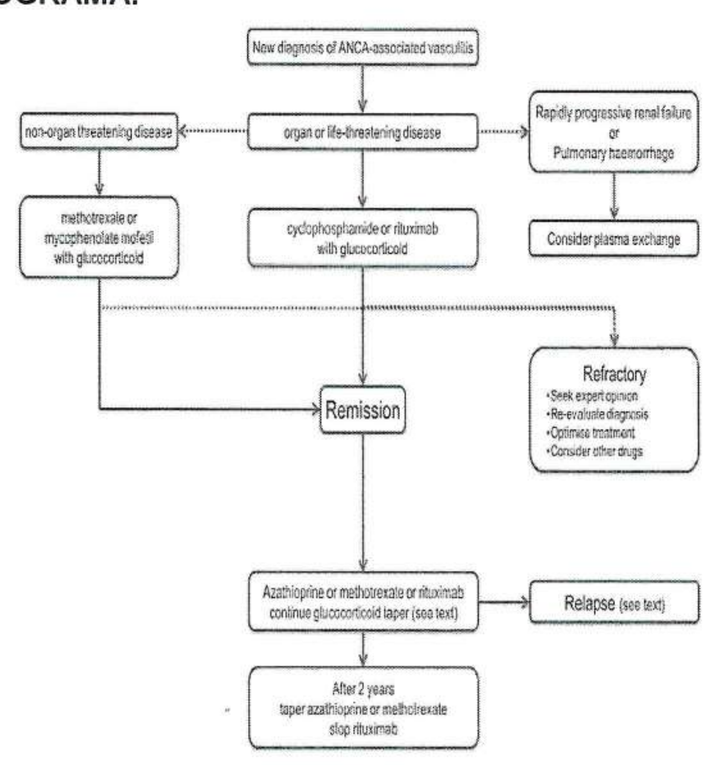


Figure 1 Algorithm to describe the management of new antineutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-associated vasculitis. Dashed lines indicate alternative or supplementary action to consider.

XIII REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1. Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, Basu N, Cid MC, Ferrario F, et al. 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. Arthritis Rheum. 2013;65(1):1-11.
2. Pagnoux C, Springer J. Editorial: Classifying antineutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-associated vasculitides according to ANCA type or phenotypic diagnosis Arthritis Rheumatol 2016;68:2837-40. 10.1002
3. Unizony S, Villarreal M, Miloslavsky EM, etal. RAVE-ITN Research Group. Clinical outcomes of treatment of anti-neutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-associated vasculitis based on ANCA type. Ann Rheum Dis 2016;75:1166.
4. Rahmattulla C, Mooyaart AL, van Hooven D, etal. European Vasculitis Genetics Consortium. Genetic variants in ANCA-associated vasculitis: a meta- analysis. Ann Rheum Dis 2016;75:1687-92.
5. Hilhorst M, van Paassen P, Tervaert JWLimburg Renal Registry. Proteinase 3-ANCA Vasculitis versus Myeloperoxidase-ANCA Vasculitis. J Am Soc Nephrol 2015;26:2314-27.
6. Lyons PA, Rayner TF, Trivedi S, etal . Genetically distinct subsets within ANCA-associated vasculitis. N Engl J Med 2012;367:214-23.
7. De Groot K, Rasmussen N, Bacon PA, etal . Randomized trial of cyclophosphamide versus methotrexate for induction of remission in early systemic antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. Arthritis Rheum 2005;52:2461-9.
8. Jayne DR, Gaskin G, Rasmussen N, etal. European Vasculitis Study Group. Randomized trial of plasma exchange or high-dosage methylprednisolone as adjunctive therapy for severe renal vasculitis. J Am Soc Nephrol 2007;18:2180-8.
9. Ntasaki E,Watts RA, Scott DG, Epidemiology of ANCA-associated Vasculitis. Rheumatic disease clin north Am 2010;36 (3):447-46
10. Al Hussain T et al Pathophysiology of ANCA-associatedd vasculitis Adv Ana.Pathol 2017;24)4) 226-234
11. Lyon et al.Genetically distinct subsets within ANCA -associated vasculitis NEJM 2012 :367 (3) 214-223
12. Pagnoux C.Updates in ANCA-associated vasculitis Eur J Rheumatol 2016,3 (3) 122-133.
13. De Groot K, Harper L, Jayne DR, etal. EUVAS (European Vasculitis Study Group). Pulse versus daily oral cyclophosphamide for induction of remission in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: a randomized trial. Ann Intern Med 2009;150:670-80.
14. Stone JH, Merkel PA, Spiera R, etal. RAVE-ITN Research Group. Rituximab



15. versus cyclophosphamide for ANCA-associated vasculitis. N Engl J Med 2010;363:221-32.
16. Jones RB, Tervaert JW, Hauser T, etal. European Vasculitis Study Group. Rituximab versus cyclophosphamide in ANCA-associated renal vasculitis. N Engl J Med 2010;363:211-20.
17. Jones RB, Hiemstra TF, Ballarin J, etal. European Vasculitis Study Group (EUVAS). Mycophenolate mofetil versus cyclophosphamide for remission

MINISTERIO DE SALUD
HOSPITAL NACIONAL "ARZOBISPO LOAYZA"
Dra. Irene Martinez Sihues
Jefa del Servicio de Inmunoreumatología

induction in ANCA-associated vasculitis: a randomised, non-inferiority trial. Ann Rheum Dis 2019;78:399-405.

18. Jayne D, Rasmussen N, Andrassy K, etal. European Vasculitis Study Group. A randomized trial of maintenance therapy for vasculitis associated with antineutrophil cytoplasmic autoantibodies. N Engl J Med 2003;349:36-44.
19. Pagnoux C, Mahr A, Hamidou MA, etal. French Vasculitis Study Group. Azathioprine or methotrexate maintenance for ANCA-associated vasculitis. N Engl J Med 2008;359:2790-803.
20. Hiemstra TF, Walsh M, Mahr A, etal. European Vasculitis Study Group (EUVAS). Mycophenolate mofetil vs azathioprine for remission maintenance in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: a randomized controlled trial. JAMA 2010;304:2381-8.
21. Guillevin L, Pagnoux C, Karras A, etal. French Vasculitis Study Group. Rituximab versus azathioprine for maintenance in ANCA-associated vasculitis. N Engl J Med 2014;371:1771-80.
22. Karras A, Pagnoux C, Haubitz M, etal. European Vasculitis Society. Randomised controlled trial of prolonged treatment in the remission phase of ANCA-associated vasculitis. Ann Rheum Dis 2017;76:1662-8.
23. Charles P, Terrier B, Perrodeau É, etal. French Vasculitis Study Group. Comparison of individually tailored versus fixed-schedule rituximab regimen to maintain ANCA-associated vasculitis remission: results of a multicentre, randomised controlled, phase III trial (MAINRITSAN2). Ann Rheum Dis 2018;77:1143-9.29695500
24. Smith R, Jayne D, Merkel PA. A randomized, controlled trial of rituximab versus azathioprine after induction of remission with rituximab for patients with ANCA- associated vasculitis and relapsing disease [abstract 806]. Arthritis Rheumatol 2019;71(suppl 10).
25. Rhee RL, Hogan SL, Poulton CJ, etal . Trends in long-term outcomes among patients with antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis with renal disease. Arthritis Rheumatol 2016;68:1711-20.
26. Wallace ZS, Zhang Y, Lu N, Stone JH, Choi HK. Improving Mortality in End- Stage Renal Disease Due to Granulomatosis With Polyangiitis (Wegener's) From 1995 to 2014: Data From the United States Renal Data System. Arthritis Care Res (Hoboken) 2018;70:1495-500.
27. Wallace ZS, Lu N, Miloslavsky E, Unizony S, Stone JH, Choi HK. Nationwide Trends in Hospitalizations and In-Hospital Mortality in Granulomatosis With Polyangiitis (Wegener's). Arthritis Care Res (Hoboken) 2017;69:915-21.
28. Wallace ZS, Lu N, Unizony S, Stone JH, Choi HK. Improved survival in granulomatosis with polyangiitis: A general population-based study. Semin Arthritis Rheum 2016;45:483-9.
29. Holle JU, Gross WL, Latza U, etal . Improved outcome in 445 patients with Wegener's granulomatosis in a German vasculitis center over four decades. Arthritis Rheum 2011;63:257-66.
30. Rahmattulla C, Berden AE, Wakker SC, etal . Incidence of malignancies in patients with antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis





diagnosed between 1991 and 2013. Arthritis Rheumatol 2015;67:3270-8.
31. van Daalen EE, Rizzo R, Kronbichler A, etal . Effect of rituximab on malignancy risk in patients with ANCA-associated vasculitis. Ann Rheum Dis 2017;76:1064-9.
32. Flossmann O, Berden A, de Groot K, etal. European Vasculitis Study Group. Long-term patient survival in ANCA-associated vasculitis. Ann Rheum Dis 2011;70:488-94.
33. Tan JA, Dehghan N, Chen W, Xie H, Esdaile JM, Avina-Zubieta JA. Mortality in ANCA-associated vasculitis: ameta-analysis of observational studies. Ann Rheum Dis 2017;76:1566-74.
34. Robson J, Doll H, Suppiah R, etal . Damage in the anca-associated vasculitides: long-term data from the European vasculitis study group (EUVAS) therapeutic trials. Ann Rheum Dis 2015;74:177-84.
35. Berti A, Cornec D, Crowson CS, Specks U, Matteson EL. The Epidemiology of Antineutrophil Cytoplasmic Autoantibody-Associated Vasculitis in Olmsted County, Minnesota: A Twenty-Year US Population-Based Study. Arthritis Rheumatol 2017;69:2338-50.
36. Panupattanapong S, Stwalley DL, White AJ, Olsen MA, French AR, Hartman ME. Epidemiology and Outcomes of Granulomatosis With Polyangiitis in Pediatric and Working-Age Adult Populations In the United States: Analysis of a Large National Claims Database. Arthritis Rheumatol 2018;70:2067-76.
37. Watts RA, Al-Taiar A, Scott DG, Macgregor AJ. Prevalence and incidence of Wegener's granulomatosis in the UK general practice research database. Arthritis Rheum 2009;61:1412-6.
38. Stone JH, Hoffman GS, Merkel PA, etal. International Network for the Study of the Systemic Vasculitides (INSSYS). A disease-specific activity index for Wegener's granulomatosis: modification of the Birmingham Vasculitis Activity Score. Arthritis Rheum 2001;44:912-20.
39. Keller SF, Miloslavsky EM. Corticosteroids in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. Rheum Dis Clin North Am 2016;42:91-101, viii.
40. Bosch X, Guilabert A, Espinosa G, Mirapeix E. Treatment of antineutrophil cytoplasmic antibody associated vasculitis: a systematic review. JAMA 2007;298:655-69.
41. Tan JA, Choi HK, Xie H, Sayre EC, Esdaile JM, Aviña-Zubieta JA. All-Cause and Cause-Specific Mortality in Patients With Granulomatosis With Polyangiitis: A Population-Based Study. Arthritis Care Res (Hoboken) 2019;71:155-63.
42. Merkel PA, Xie G, Monach PA, etal. Vasculitis Clinical Research Consortium. Identification of functional and expression polymorphisms associated with risk for antineutrophil cytoplasmic autoantibody-associated vasculitis. Arthritis Rheumatol 2017;69:1054-66.
43. Xie G, Roshandel D, Sherva R, etal . Association of granulomatosis with polyangiitis (Wegener's) with HLA-DPB1*04 and SEMA6A gene variants: evidence from genome-wide analysis. Arthritis Rheum 2013;65:2457-68.
44. Jennette JC, Falk RJ. Pathogenesis of antineutrophil cytoplasmic



autoantibody-mediated disease. Nat Rev Rheumatol 2014;10:463-73.

45. Xiao H, Heeringa P, Hu P, etal . Antineutrophil cytoplasmic autoantibodies specific for myeloperoxidase cause glomerulonephritis and vasculitis in mice. J Clin Invest 2002;110:955-63.
46. Wallace ZS, Stone JH. Personalized Medicine in ANCA-Associated Vasculitis ANCA Specificity as the Guide?Front Immunol 2019;10:2855. 10.3389/fimmu.2019.02855 31867013 53 Kessenbrock K, Krumbholz M, Schönermarck U, etal . Netting neutrophils in autoimmune small-vessel vasculitis. Nat Med 2009;15:623-5.
47. Wu EY, McInnis EA, Boyer-Suavet S, etal . Measuring Circulating Complement Activation Products in Myeloperoxidase- and Proteinase 3-Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis. Arthritis Rheumatol 2019;71:1894-903. 10.1002/art.41011 31215772 55 Jayne DRW, Bruchfeld AN, Harper L, etal. CLEAR Study Group. Randomized trial of c5a receptor inhibitor avacopan in ANCA-associated vasculitis. J Am Soc Nephrol 2017;28:2756-67.
48. Walsh M, Merkel PA, Peh CA, etal. PEXIVAS Investigators. Plasma Exchange and Glucocorticoids in Severe ANCA-Associated Vasculitis. N Engl J Med 2020;382:622-31.
49. Jayne D. 22. Lessons from the European Vasculitis Study Group trials. Rheumatology (Oxford) 2014;53(suppl 2):i1210.1093/rheumatology/keu209
50. Monti S, Quinn K, Christensen R, etal. Treatment Response Criteria for Anti-neutrophil Cytoplasmic Antibodies (ANCA)-vasculitis: Results of a Scoping Review [abstract 2791]. Arthritis Rheumatol 2019;71(suppl 10). 59 Stahn C, Buttgereit F. Genomic and nongenomic effects of glucocorticoids. Nat Clin Pract Rheumatol 2008;4:525-33.
51. Lapraik C, Watts R, Bacon P,Carruthers D, Chakravarty K,D,BSR and BHPR Standars, Guidelines and Audit Working Group , Et al.BSR and BHPR guidelines for the management of aduts with ANCAassociated vasculitis Rheumatology (Oxford).2007:46:1615-6.
52. Gayraud M,Guillevin L, le Toumelin P. Cohen P. Lhote F.Casassus P.French Vasculitis Study Group ,e al Long-term followup of plyarteritis nodosa microscopic polyangitis,and churg-strauss syndrome :Analysis of four prospective trials incliding278 patients.Arthritis Rheum2001:44:666-75



